

Surveillance du patient transplanté

La qualité de vie du patient et la survie du greffon dépendent en grande partie du niveau de surveillance. Les nouveaux immunosuppresseurs contribuent à l'amélioration des résultats, mais rendent la surveillance plus complexe. La détection précoce du rejet est indispensable pour un traitement rapide et efficace. Les facteurs de risque cardiovasculaire, associés une morbi-mortalité élevée, doivent être pris en compte dès la transplantation. La détection des complications néoplasiques, notamment cutanées ou lymphomateuses, nécessite un dépistage systématique et régulier.

Sophie Caillard, Bruno Moulin*

En France, plus de 4 000 greffes d'organes ont été réalisées en 2005 (2 572 transplantations rénales, 1 024 transplantations hépatiques, 339 transplantations cardiaques, 184 transplantations pulmonaires et 92 greffes pancréatiques). De fait, la cohorte de patients transplantés actuellement suivis augmente d'année en année. Certaines complications sont spécifiques à l'organe transplanté, mais la grande majorité d'entre elles sont communes à tous les patients greffés. Le succès des greffes d'organes dépend en grande partie de la rigueur et de la qualité du suivi et de la surveillance des patients transplantés. Quel que soit l'organe greffé, cela repose sur la surveillance attentive de la fonction de l'organe greffé et sur la prévention et le dépistage précoce des potentiels effets délétères des traitements immunosuppresseurs. Cette vigilance passe par des examens cliniques et paracliniques rapprochés et par un monitoring précis des doses des médicaments immunosuppresseurs. En effet,

l'équilibre du patient transplanté dépend d'une balance entre deux risques : le rejet d'allogreffe nécessitant le renforcement de son traitement antirejet, et le risque de complications de ces mêmes traitements impliquant leur diminution, voire leur arrêt. L'objectif de la surveillance du patient transplanté est l'ajustement entre ces deux extrêmes.

SURVEILLANCE DE LA FONCTION DU GREFFON

L'objectif principal des traitements antirejet est la prévention du rejet aigu de l'allogreffe. La surveillance de chaque patient transplanté est donc axée sur le dépistage le plus précoce possible de la dysfonction du greffon. Pour ce faire, le clinicien se base sur des tests cliniques et paracliniques. Ces différents examens de dépistage sont résumés dans le tableau 1, organe par organe. Le diagnostic

* Service de néphrologie, transplantation rénale, hôpital civil, CHU de Strasbourg, 67091 Strasbourg Cedex. Courriel : sophie.caillard@chru-strasbourg.fr

de certitude de rejet est effectué par l'analyse histologique du greffon qui révèle la plupart du temps un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire dans l'organe greffé en cas de rejet aigu. Le traitement comporte l'utilisation de fortes doses de corticoïdes par voie intraveineuse ou des anticorps antilymphocytaires dans les cas de rejet corticorésistant.

À plus long terme, la préoccupation des équipes de transplantation réside dans le risque de survenue de « rejet chronique » plutôt qualifié de « dysfonction chronique du greffon », car il intègre aussi bien un processus immunologique que des facteurs non immunologiques d'altération du greffon : lésions préexistantes chez le donneur, lésions d'ischémie-reperfusion de l'organe greffé, toxicité rénale des immunosuppresseurs, hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, virus¹... Le diagnostic de rejet chronique est clinique et histologique, avec des signes spécifiques pour chaque organe transplanté (tableau 1).

PRINCIPES ET SURVEILLANCE DU TRAITEMENT IMMUNOSUPPRESSEUR

Le traitement immunosuppresseur repose sur l'association de plusieurs médicaments dont les cibles sont l'activation et la prolifération lymphocytaire. Il existe trois niveaux d'action (fig. 1). Les médicaments de niveau 1 – ciclosporine, tacrolimus, corticoïdes – inhibent la transcription de cytokines et le passage de la phase G0 à la phase G1 du cycle cellulaire. Les médicaments de niveau 2 – anticorps antirécepteurs de l'interleukine 2, inhibiteurs de la protéine m-tor – inhibent l'action des cytokines avant ou après fixation sur leurs récepteurs. Quant aux médicaments de niveau 3, ils empêchent la prolifération lymphocytaire – azathioprine, mycophénolate mofétil – ou réduisent le nombre de lymphocytes circulants-anticorps antilymphocytaires.

Le schéma de traitement comprend le plus souvent une quadruple immunosuppression séquentielle, c'est-à-dire l'association d'un traitement d'attaque, puissant, donné pendant les premiers jours de greffe, dit traitement d'induction (anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires ou anticorps monoclonaux et fortes doses de stéroïdes), suivi par un traitement d'entretien associant 2 ou 3 médicaments (anti-calcineurine [ciclosporine ou tacrolimus] +/- anti-prolifératif [azathioprine ou mycophénolate] +/- corticoïdes); la tendance actuelle de certains protocoles immunosuppresseurs étant à l'épargne en stéroïdes.

Les anticorps anti-lymphocytaires (Thymoglobuline, Lymphoglobuline, ATG) sont des agents déplétifs induisant une lymphopénie profonde et durable. Les effets secondaires comportent des réactions fébriles et des rashes cutanés survenant lors des premières injections, des thrombopénies ou leucopénies et un risque de maladie

Surveillance clinique et paraclinique et signes de

ORGANE	SURVEILLANCE CLINIQUE	SURVEILLANCE BIOLOGIQUE
Rein	Poids, pression artérielle, état d'hydratation, taille du greffon	Créatininémie, taux sanguins d'immunosuppresseurs, sédiment urinaire
Foie	Température, peau, palpation du foie	Tests hépatiques, taux résiduels d'immunosuppresseurs
Cœur	Poids, pression artérielle, auscultation cardio-pulmonaire, état d'hydratation	Taux sanguins d'immunosuppresseurs
Poumon	Signes d'auscultation pulmonaire, saturation O ₂	Taux sanguins d'immunosuppresseurs
Pancréas	Température, palpation abdominale	Glycémie, peptide C, taux sanguins d'immunosuppresseurs, amylasémie, lipasémie, glycosurie

Tableau 1 ECG : électrocardiogramme ; TRSV : troubles du rythme supra

sérique. Ils s'utilisent en traitement d'induction et/ou en traitement curatif des rejets corticorésistants.

Les anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2 (IL2) (basiliximab [Simulect], daclizumab [Zenapax]) sont des traitements d'induction utilisés dans les premiers jours après la greffe. Ils agissent en saturant le récepteur de l'interleukine 2. Leur tolérance est excellente, mais leur efficacité immunosuppressive est probablement plus faible que celle des anticorps anti-lymphocytaires.

rejet aigu ou chronique, en transplantation rénale, hépatique, cardiaque, pulmonaire et pancréatique

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	SIGNES DE REJET AIGU	SIGNES HISTOLOGIQUES DU REJET AIGU	SIGNES DE REJET CHRONIQUE	SIGNES HISTOLOGIQUES DE REJET CHRONIQUE
Échographie doppler rénale, angio-IRM rénale, biopsie rénale	Hypertension artérielle, prise de poids, surcharge hydrosodée, gros rein douloureux (rare), élévation rapide de la créatininémie, hématurie	Infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire dans l'interstitium rénal avec tubulite	Élévation lente de la créatininémie, protéinurie	Fibrose tubulo-interstitielle, atrophie tubulaire, glomérulopathie, endartériosclérose
Écho-doppler du greffon hépatique, angio-IRM, bili-IRM, cholangiographie, biopsie hépatique	Fébricule, prurit, ictère, cytolysé hépatique, cholestase	Infiltrat portal lympho-plasmocytaire, atteinte des canaux biliaires, endothélium	Cholestase chronique, prurit	Disparition des canaux biliaires, fibrose portale
ECG (microvoltage des QRS, TRSV), radiographie pulmonaire, échographie cardiaque (baisse de la relaxation, baisse de la contractilité VG, anomalies valvulaires), biopsie endomyocardique, coronarographie, échographie endocoronaire	Fébricule, asthénie, dyspnée, prise de poids, œdèmes des membres inférieurs, troubles du rythme, signes d'insuffisance cardiaque gauche (tardif), diarrhées	Infiltrat lymphocytaire sous endocardique, puis périvasculaire et interstitiel, œdème, nécrose myocytaire	Rares douleurs thoraciques souvent atypiques (dénervation cardiaque), insuffisance cardiaque, mort subite	Endartérite fibreuse concentrique sténosante centripète
EFR avec courbes débit-volume, test de marche de 6 min, radiographie et éventuellement tomodynamométrie thoracique, fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire et biopsies pulmonaires trans-bronchiques	Fièvre, dyspnée, hypoxémie, baisse des valeurs fonctionnelles respiratoires (VEMS)	Infiltrats lymphocytaires périartériolaires et parfois péribronchiolaires	Dyspnée, dégradation progressive des paramètres fonctionnels respiratoires (trouble ventilatoire obstructif), insuffisance respiratoire	Bronchiolite oblitérante
Tomodynamométrie abdominale, doppler ou angio-IRM pancréatique, biopsie pancréatique (rarement réalisée)	Baisse de l'état général, fébricule, élévation des glycémies, glycosurie, chute du taux de peptide C, amylosurie (si pancréas sur vessie)	Infiltrat interstitiel multifocal puis diffus	Élévation des glycémies post-prandiales puis diabète, diminution progressive du taux de peptide C	Fibrose du tissu exocrine et disparition des îlots

ventriculaire ; VG : ventricule gauche ; EFR : épreuves fonctionnelles respiratoires ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde

Les anti-calcineurine (ciclosporine [Néoral], tacrolimus [Prograf]) sont des immunosuppresseurs puissants qui s'opposent au signal de transmission de reconnaissance de l'antigène et inhibent l'activation du gène de l'interleukine 2. Leur profil de tolérance est différent selon le médicament, ciclosporine ou tacrolimus (tableau 2). Leurs caractéristiques principales sont leur néphrotoxicité, leur index thérapeutique étroit et la grande fréquence des interactions médicamenteuses, leur métabolisme impliquant le cytochrome P450. La surveillance

clinique et biologique de ces traitements doit donc être très rigoureuse. Elle s'effectue par des dosages des taux résiduels ou des taux de pic sériques de ces médicaments.

Les inhibiteurs de la protéine m-tor (sirolimus [Rapamune], évérolimus [Certican]) sont utilisés en traitement d'entretien. Ils bloquent la transduction du signal de prolifération cellulaire. Ils sont a priori dénués de néphrotoxicité. Leur demi-vie est longue, leur métabolisme passe aussi par le cytochrome P450, ce qui implique là encore de très nombreuses possibilités d'interactions

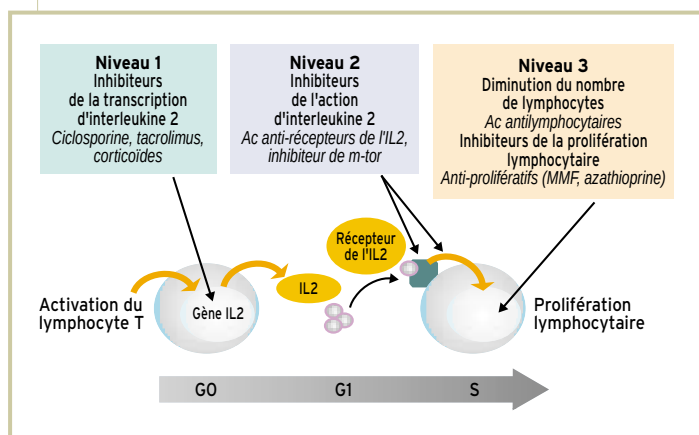


Figure 1 Mécanisme d'action des immunosuppresseurs.
MMF : mycophénolate mofétil ; Ac : anticorps ; IL : interleukine.

médicamenteuses. Leurs effets secondaires comportent une dyslipidémie fréquente et parfois sévère, des œdèmes, des aphtes, des anomalies hématologiques (anémie, thrombocytopénie), un retard de cicatrisation et de rares mais sérieuses pneumopathies.

Les molécules inhibant la prolifération lymphocytaire sont l'azathioprine (Imurel), de moins en moins utilisée, et l'acide mycophénolique (Myfortic, ou mycophénolate mofétil [Cellcept]). L'acide mycophénolique est un inhibiteur puissant de la voie de synthèse de novo des bases puriques qui est la voie préférentielle des lymphocytes T. Cette molécule est utilisée en maintenance dans la prévention du rejet aigu et du rejet chronique. Ses effets secondaires comportent des troubles digestifs, une myélotoxicité relativement importante et la survenue plus fréquente de certaines infections virales (cytomégalovirus [CMV], herpès simplex virus...).

Les corticoïdes, enfin, constituent en général un traitement adjuvant à visée anti-inflammatoire. Leurs effets secondaires sont multiples et bien connus : rétention hydro-sodée, diabète, ostéoporose, faciès cushingoïde,

Caractéristiques des anti-calcineurine

DCI (nom commercial)	CYCLOSPORINE A (Néoral, Sandimmun)	TACROLIMUS (Prograf)
Dose/jour	■ 4 à 6 mg/kg	■ 0,1 à 0,2 mg/kg
Métabolisme hépatique	■ Cytochrome P 450	■ Cytochrome P 450
Effets indésirables les plus fréquents	■ Néphrotoxicité ■ Hypertrichose ■ Hypertension artérielle ■ Hypertrophie gingivale ■ Dyslipidémies	■ Néphrotoxicité ■ Diabète ■ Neurotoxicité ■ Alopécie

Tableau 2 DCI : dénomination commune internationale.

cataracte. Ils sont utilisés à forte dose en début de greffe puis à dose progressivement décroissante et sont parfois arrêtés quelques semaines ou quelques mois après la greffe. Ils sont généralement utilisés en première intention dans le traitement du rejet aigu (bolus intraveineux de méthylprednisolone).

Les protocoles d'immunosuppression comportent donc en général l'association de plusieurs médicaments choisis en fonction d'un certain nombre de facteurs que sont l'organe transplanté, l'âge et le risque immunologique du receveur, les critères de qualité du greffon, l'évaluation du risque infectieux chez le receveur (selon les sérologies du CMV, du virus Epstein-Barr [EBV], des hépatites B et C) et les habitudes des centres.

COMPLICATIONS POST-TRANSPLANTATION : SURVEILLANCE, DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

Complications infectieuses

Les risques infectieux sont secondaires à l'environnement nosocomial, à la présence de matériel étranger et à l'immunosuppression induite par les traitements anti-rejet. Tout tableau infectieux apparaissant chez un patient transplanté doit être exploré en urgence. Les examens à réaliser en priorité sont résumés dans le tableau 3. Les infections sont classiquement divisées en trois périodes² durant lesquelles les tableaux cliniques et les germes responsables sont caractéristiques (fig. 2).

Infections de la période postopératoire (JO à J21)

Les infections postopératoires comportent les infections du site opératoire (cicatrice, loge de transplantation, médiastinite), celles du cathéter central, les pneumopathies, les infections urinaires parfois compliquées de septicémies.

Infections de la première année de greffe (à partir de J21)

À partir de la 3^e semaine apparaissent les infections opportunistes.

L'infection à CMV est la plus fréquente,³ elle se manifeste le plus souvent par un syndrome grippal, une leucopénie, éventuellement une cytolysé hépatique ou une thrombocytopénie. À un stade plus sévère, il peut y avoir une invasion tissulaire avec pneumopathie, atteinte digestive (hépatite, colite, gastrite), pancréatite, méningo-encéphalite. Le dépistage précoce de la présence du virus dans le sang par la *polymerase chain reaction* (PCR) permet de mettre en route un traitement antiviral, parfois même avant l'apparition des premiers signes cliniques (traitement préemptif). Pour certains patients à risque (receveur CMV négatif d'un greffon provenant d'un donneur CMV positif), certaines équipes proposent un traitement anti-

Conduite à tenir devant une fièvre chez un patient transplanté

BILAN DE PREMIÈRE INTENTION	EXAMENS DE DEUXIÈME INTENTION
■ Hémogramme, plaquettes, CRP	■ Échographie abdomino-pelvienne et du greffon
■ Créatininémie	■ Antigénémie ou PCR CMV
■ Bilan hépatique	■ Coproculture et examen parasitologique des selles
■ Hémocultures, uroculture	■ Lactico-déshydrogénase
■ Radiographie du thorax	■ Examens ciblés selon l'orientation clinique

Tableau 3 CRP : protéine C-réactive ; PCR : *polymerase chain reaction* ; CMV : cytomégalovirus.

viral préventif dès les premiers jours de greffe pour une durée d'environ 14 semaines. Ce traitement prévient la survenue d'infections à CMV même si des infections tardives, en général moins sévères, peuvent s'observer à l'arrêt du traitement. Le traitement repose sur le ganciclovir, traitement antiviral de référence actuellement.

La pneumocystose est une infection pulmonaire à *Pneumocystis jiroveci* (anciennement appelé *P. carinii*), protozoaire saprophyte commun du poumon normal. La primo-infection, en règle générale asymptomatique, se produit tôt dans l'enfance, puis le micro-organisme réside à l'état quiescent dans les alvéoles en contact étroit avec les pneumocytes de type I. La diminution de l'immunité cellulaire permet la multiplication du parasite et peut provoquer une pneumopathie interstitielle fébrile et hypoxémiant. Lorsque les patients sont vus au stade précoce, la radiographie pulmonaire peut être normale et le tableau se résumer à une simple hypoxémie isolée. Le diagnostic repose sur l'isolement de l'organisme dans le liquide de lavage alvéolaire. Le traitement consiste en l'administration intraveineuse de sulfaméthoxazole triméthoprime à forte dose, d'une remarquable efficacité. La prévention par sulfaméthoxazole 200 mg et triméthoprime 80 mg tous les 2 jours au cours des 3 à 6 premiers mois de la greffe ou d'un traitement anti-rejet a fait notablement baisser, voire disparaître, l'incidence de cette complication, et doit être systématique.⁴

La toxoplasmose est une infection parasitaire à *Toxoplasma gondii*, parasite intracellulaire dont la transmission s'effectue par l'ingestion de kystes contenus dans de la viande crue ou mal cuite, des végétaux non lavés ou par un contact avec les chatons. Ultérieurement, les kystes persistent à vie dans les muscles striés (myocarde) et le cerveau. Paucisymptomatique chez le sujet immuno-compétent, la toxoplasmose est redoutable chez l'immuno-déprimé où elle peut prendre des formes variées :⁵ pneumopathie, hépatite mais surtout abcès cérébral révélé par

des crises comitiales ou des signes de localisation neurologique. Le diagnostic parasitologique est difficile, au mieux réalisé par l'isolement de kystes sur des biopsies d'organes (myocarde, poumon, foie, muscle). L'ascension du titre d'anticorps spécifiques peut être tardive ; l'imagerie cérébrale par tomomodensitométrie ou par résonance magnétique permet de montrer des aspects relativement typiques en cas d'abcès cérébral. Le diagnostic différentiel principal est le lymphome cérébral. Le traitement, efficace à condition d'être précoce, repose sur l'association pyriméthamine-adiazine.

L'aspergillose,⁶ enfin, est une infection mycotique parfois gravissime. Elle se manifeste généralement par une atteinte pulmonaire (classique image en grelot sur l'imagerie pulmonaire), sinusienne, neurologique ou par une forme systémique (aspergillose invasive) dont la mortalité est très élevée.⁷ Son traitement comporte des antifongiques par voie intraveineuse.

Infections à long terme

À long terme, des infections opportunistes caractéristiques des patients immunodéprimés peuvent survenir : infections à papillomavirus induisant des cancers génitaux,⁸ infections à virus BK responsables de néphropathies interstitielles conduisant à la perte du greffon en transplantation rénale,⁹ cryptococcoses.

Le patient transplanté garde, tout au long de sa vie de greffé, un risque d'infections bactériennes potentiellement graves comme la pyélonéphrite, l'angiocholite ou la pneumopathie, même si l'incidence est moins importante qu'en post-greffe immédiat.

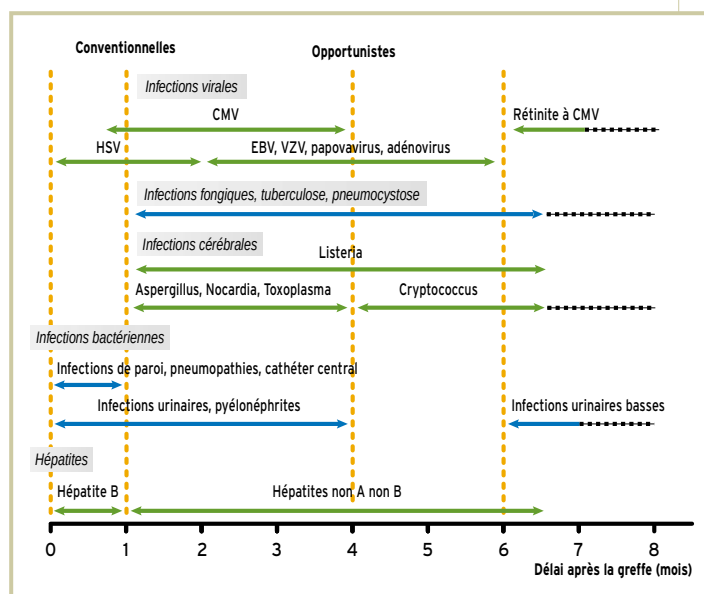


Figure 2 Délai de survenue selon le type de infections après la greffe, adapté selon Rubin. D'après la réf. 2. CMV : cytomégalovirus ; EBV : virus Epstein-Barr ; VZV : virus varicelle-zona ; HSV : virus Herpes simplex.

Complications cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès des patients transplantés puisqu'elles sont responsables de 30 à 35 % des décès dans cette population en Europe (jusqu'à 55 % aux États-Unis), dépassant les décès de cause infectieuse (20 à 25 % des causes de décès dans le registre de l'*European Dialysis and Transplant Association* [EDTA]).¹⁰ Le risque de décès par maladie cardiovasculaire est 2 fois plus élevé chez ces patients que dans la population générale.¹¹ Les décès de cause cardiovasculaire sont aussi la première cause d'échec de transplantation rénale et de perte du greffon après la première année.

Parmi les causes de décès cardiovasculaires, l'infarctus du myocarde occupe la première place (47 %) devant la maladie cérébrovasculaire et la maladie vasculaire périphérique. Ainsi, le risque de décès par infarctus du myocarde chez un patient greffé est 20 fois supérieur au risque observé dans la population générale. La prévalence des maladies cardiovasculaires est d'environ 15 à 20 % après 15 ans de transplantation rénale.¹²

Les raisons de cette incidence particulièrement élevée de maladies cardiovasculaires sont multiples. En effet, de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire classiques affectent les patients transplantés. L'hypertension artérielle est présente chez 60 à 80 % des patients après 10 ans de greffe, les anomalies du métabolisme glucidique affectent 10 à 15 % des greffés, l'insuffisance rénale est présente à 5 ans chez respectivement 11 % et 18 % des transplantés cardiaques et hépatiques, et la dyslipidémie chez environ 60 % des patients.

Hypertension artérielle

Elle est très fréquente après transplantation, concernant plus de 60 % des patients.¹⁰ Sa physiopathologie est multiple : rétention hydrosodée sous corticoïdes, vasoconstriction rénale secondaire au traitement par anticalcineurine, insuffisance rénale en cas de dysfonction chronique du greffon, synthèse de rénine par les reins propres, sténose de l'artère du greffon. En présence d'une hypertension artérielle de début brutal, ou d'aggravation progressive, plus ou moins associée à une altération de la fonction du greffon rénal (élévation de la créatininémie), il faut suspecter un rejet aigu (biopsie du greffon) et rechercher une sténose de l'artère du greffon (échodoppler de l'artère du greffon). En cas de sténose de l'artère du greffon, confirmée par angiographie par résonance magnétique (angio-IRM) ou artériographie de l'artère rénale, il faut procéder à une revascularisation chirurgicale (rarement) ou par radiologie interventionnelle pour dilatation de l'artère rénale.

L'hypertension artérielle du patient transplanté doit être prise en charge de façon optimale afin d'éviter ses conséquences délétères sur la fonction du greffon ou le

CE QUI EST NOUVEAU

- ➔ Depuis quelques années, l'arsenal des médicaments immunosuppresseurs s'étoffe, permettant d'adapter au mieux la stratégie thérapeutique au profil de chaque receveur d'organe. De façon parallèle, les méthodes de suivi thérapeutique s'améliorent, permettant de surveiller au plus près les molécules aux marges thérapeutiques étroites.
- ➔ En raison de l'utilisation de molécules immunosuppressives de plus en plus performantes, de nouvelles complications émergent : infections opportunistes, néphropathies à virus BK, cancers viro-induits, augmentation du risque de diabète.
- ➔ L'allongement de la durée de vie des patients transplantés modifie aussi le profil épidémiologique des complications, avec une diminution des complications infectieuses, mieux maîtrisées par les anti-infectieux récents, et en revanche une augmentation des maladies cardiovasculaires. Par conséquent, une place prépondérante doit être donnée à la prévention des maladies cardiovasculaires par une surveillance étroite et une prise en charge optimisée de tous les facteurs de risque.

système cardiovasculaire. Les cibles tensionnelles sont de 130/80 mmHg. Les traitements antihypertenseurs sont souvent utilisés en association (anticalciques en l'absence de protéinurie, bloqueurs du système rénine-angiotensine et diurétiques, après avoir éliminé une sténose de l'artère du greffon, bêtabloquants en cas de pathologie cardiaque associée).

Diabète

L'incidence du diabète post-greffe varie selon les études en fonction des définitions, de la durée du suivi, des populations étudiées et du traitement immunosuppresseur utilisé. Elle est estimée autour de 7 à 10 % à 1 an et environ 20 % à 10 ans.^{13,14} La survie des patients qui ont un diabète post-greffe est diminuée par augmentation du risque de maladie cardiovasculaire et d'infection.¹⁵ Le risque relatif de perte du greffon chez le diabétique est multiplié par 3,7.¹⁶ Les facteurs de risque de diabète post-greffe sont l'âge supérieur à 40 ans, l'ethnie afro-américaine ou hispanique, les antécédents familiaux de diabète, les antécédents de diabète gestationnel, le surpoids, l'hépatite C,¹⁷ l'intolérance au glucose, le type d'immunosuppression : stéroïdes, tacrolimus.¹⁸

Dyslipidémies

Chez les transplantés, des études d'observation indiquent l'existence d'une corrélation entre l'hyperlipidémie et l'incidence élevée de maladies cardiovasculaires après transplantation.^{12,19-21} De plus, des travaux ont permis de montrer le rôle aggravant de l'hyperlipidémie dans la dysfonction chronique d'allogreffe.^{22,23} La prévalence de ces anomalies avoisine 40 à 60 % en transplantation rénale,¹⁹

30 à 50 % en transplantation hépatique^{24,25} et 40 à 80 % en transplantation cardiaque.²⁶ Le profil de l'hyperlipidémie post-greffe correspond à une hyperlipidémie mixte avec une élévation prédominante du cholestérol et du LDL-cholestérol et dans une moindre mesure des triglycérides. Les concentrations de HDL-cholestérol restent en général stables ou sont peu modifiées. L'hyperlipidémie avant transplantation et l'âge prédisposent à l'hyperlipidémie après transplantation.

Après la greffe, des anomalies métaboliques ou hémodynamiques sont également associées à l'hyperlipidémie et peuvent l'aggraver : l'insuffisance rénale, l'existence d'une protéinurie, l'hyperinsulinisme et l'intolérance au glucose, les traitements de l'hypertension, et enfin les thérapeutiques immunosuppressives.^{19,23,26} D'une manière générale, les traitements immunosuppresseurs comprenant des corticoïdes, des anti-calcineurine (la ciclosporine plus que le tacrolimus)²⁷ et des inhibiteurs de m-tor semblent être les principaux responsables des anomalies métaboliques lipidiques observées après greffe d'organe.

Partant du principe que les patients transplantés sont exposés à un risque cardiovasculaire particulièrement élevé, qu'il existe une relation forte entre hyperlipidémie et événements cardiovasculaires et que des traitements hypolipémiants efficaces sont actuellement disponibles pour traiter l'hyperlipidémie du transplanté, la *National Kidney Foundation* recommande un dépistage des anomalies lipidiques chez les patients greffés d'organes.²⁸ La stratégie de dépistage la plus efficace inclut la détermination à jeun du cholestérol total (CT), du LDL-cholestérol (LDL-c), du HDL-cholestérol (HDL-c) et des triglycérides (TG). En l'absence d'hypertriglycéridémie sévère (> 4 g/L), le LDL-c peut être évalué par la formule de Friedwald ($LDL-c = CT - HDL-c - TG/5$ [valeurs en g/L]). Un dépistage précoce permet d'établir des recommandations diététiques adaptées, de modifier si cela est possible le traitement immunosuppresseur et/ou d'instaurer un traitement hypolipémiant. Les statines ont montré leur efficacité dans la prise en charge des hyperlipémies en post-transplantation, notamment chez les patients traités par la ciclosporine. La principale complication observée chez les patients traités par statines est la survenue d'une rhabdomyolyse qui est le plus souvent infraclinique, mais qui peut parfois entraîner une insuffisance rénale aiguë sévère. Ce risque semble majoré lors d'un traitement associé par anti-calcineurine et impose une surveillance rapprochée des enzymes musculaires, notamment des CPK (créatine phosphokinase). Leur utilisation systématique en post-transplantation chez tous les patients à haut risque cardiovasculaire, même en l'absence d'hyperlipémie, semble actuellement retenue par certaines équipes de transplantation cardiaque. Les fibrates et les huiles de poisson sont un traitement adjuvant proposé en cas d'hypertriglycéridémie réfractaire. L'association statine-fibrate est à proscrire chez le transplanté

en raison d'un risque accru de rhabdomyolyse et d'insuffisance rénale aiguë. Dans certains cas, une association statine-ézetimibe peut être proposée.

Enfin, d'autres anomalies moins classiques participent au développement de l'athérome chez le transplanté : l'hyperhomocystéinémie, qui a été associée à une élévation du risque cardiovasculaire dans la population générale et chez les patients transplantés,^{29,30} les phénomènes de peroxydation lipidique,³¹ l'hyperaggrégation plaquettaire,³² l'activation endothéliale³³ et les anomalies de l'hémostase secondaire et de la fibrinolyse.³⁴ Enfin, le nombre de rejets aigus et certaines infections virales seraient corrélés à la survenue ultérieure d'une athérosclérose, probablement par le biais du phénomène d'activation endothéliale ou l'utilisation de plus fortes doses d'immunosuppresseurs, contribuant à la pathogénie des anomalies lipidiques et glucidiques.

Complications néoplasiques

En transplantation d'organes, le risque néoplasique est augmenté du fait de la prise prolongée d'un traitement

Cancers solides dont l'incidence augmente après transplantation rénale

Risques relatifs par rapport à la population générale américaine, par année après transplantation

Site	RISQUE RELATIF					
	HOMMES			FEMMES		
	1 an	2 ans	3 ans	1 an	2 ans	3 ans
Cancers cutanés	84,0	97,2	90,0	59,6	91,4	92,3
Mélanomes	3,2	4,1	6,9	8,3	4,8	5,2
Sarcomes de Kaposi	36,7	30,0	17,4	560,0	118,0	62,0
Cancers du col	-	-	-	1,0	6,0	5,7
Cancers vulvo-vaginaux	-	-	-	4,9	4,7	8,8
Cancers utérins	-	-	-	73,9	46,0	30,7
Cancers du rein	41,9	14,8	14,1	91,4	16,2	14,6

Incidences cumulées par année après la transplantation

Type de cancer	1 an	2 ans	3 ans
Peau	2,25	4,95	7,43
Mélanome	0,09	0,19	0,32
Reins	0,54	0,82	1,01
Prostate	0,70	1,28	1,74
Utérus	0,07	0,13	0,18
Sein	0,46	0,80	1,05

Tableau 4 D'après la réf. 42.

immunosuppresseur et de la fréquence des cancers viro-induits (EBV, HHV8 [*human herpesvirus* 8], papillomavirus).

L'augmentation de ce risque ne concerne que certains cancers (tableau 4), permettant de cibler la surveillance des patients.

Les cancers cutanés sont les tumeurs les plus fréquentes après transplantation, particulièrement les carcinomes spino- et basocellulaires dont le risque est multiplié par presque 100, avec une incidence de 7 % à 3 ans, et près de 50 % à plus long terme.³⁵ Contrairement à la population générale, les tumeurs spinocellulaires sont plus fréquentes que les tumeurs basocellulaires. Ces tumeurs sont d'autant plus fréquentes que l'exposition solaire est prolongée. De ce fait, une surveillance dermatologique au minimum annuelle est recommandée pour dépister précocement les lésions précancéreuses ou les carcinomes cutanés, réaliser

leur exérèse et alléger ou modifier l'immunosuppression. L'examen clinique permet aussi de révéler plus rarement un mélanome (risque multiplié par 5) et occasionnellement un sarcome de Kaposi, tumeur angiogénique viro-induite (HHV8) dont l'incidence est rare mais beaucoup plus fréquente (100 fois plus) chez les patients greffés que dans la population générale.³⁶

Les lymphomes post-transplantation représentent la deuxième néoplasie post-greffe en termes de fréquence.^{37,38} Leur incidence varie d'environ 1 % en transplantation rénale ou hépatique à 10 % en transplantation pulmonaire (2 % après transplantation cardiaque). Ils sont favorisés par un niveau d'immunosuppression élevé et par l'infection par le virus d'Epstein-Barr. Ils se distinguent des lymphomes du sujet immunocompétent par leur caractère viro-induit, leur habituelle localisation extraganglionnaire, la fréquence de l'atteinte cérébrale ou de l'organe greffé, et leur réponse potentielle à la baisse de l'immunosuppression. Ils peuvent survenir dans la première année de greffe, ou plus tardivement. Les lymphomes précoces sont le plus souvent localisés (souvent au niveau du greffon lui-même), développés à partir des cellules du donneur, EBV-induit et de meilleur pronostic, car régressant après baisse de l'immunosuppression.³⁹ Les lymphomes tardifs sont plutôt disséminés, développés à partir des lymphocytes du receveur, et de mauvais pronostic, nécessitant fréquemment le recours à des traitements cytotoxiques. Le traitement des lymphomes post-greffe comporte la baisse de l'immunosuppression, les antiviraux actifs sur l'EBV, la chirurgie dans les formes localisées, les anticorps monoclonaux anti-CD20, voire la chimiothérapie plus ou moins associée à la radiothérapie.

Les cancers des reins propres voient aussi leur fréquence augmenter après transplantation rénale (risque multiplié par 20), incitant à une surveillance annuelle de l'imagerie (échographie, tomодensitométrie, voire IRM) des reins natifs. Le traitement de ces tumeurs est chirurgical. Les lésions cancéreuses étant souvent bilatérales, une néphrectomie préventive controlatérale est préconisée après découverte d'un premier cancer rénal.

Des cancers du col et des cancers vulvovaginaux viro-induits (papillomavirus) sont 5 à 6 fois plus fréquents chez les femmes transplantées, imposant une surveillance gynécologique annuelle. Ces lésions peuvent être dépistées précocement par l'examen clinique et le frottis cervical. Les cancers du sein ne sont pas plus fréquents après transplantation, mais leur fréquence dans la population générale nous conduit à proposer une surveillance systématique par mammographie chez les patientes greffées de plus de 40 ans.

Chez les hommes, la surveillance du dosage du PSA (antigène spécifique de la prostate) permet de dépister d'éventuels cancers de prostate bien que leur incidence ne soit pas plus élevée dans la population des patients greffés par rapport à la population générale.

POUR LA PRATIQUE

- Le risque immunologique principal après la greffe est le rejet aigu du greffon, qu'il faut diagnostiquer précocement à l'aide de paramètres cliniques, paracliniques et histologiques, car son traitement rapide est nécessaire.
- Le traitement immunosuppresseur est indispensable au bon fonctionnement de l'organe greffé. Il comprend l'association de plusieurs molécules qui ont pour la plupart d'importants effets secondaires, de nombreuses interférences avec d'autres médicaments et un index thérapeutique étroit.
- Le type des complications infectieuses qui surviennent après la transplantation dépend essentiellement du délai par rapport à la greffe : infections conventionnelles avec un pic de fréquence en postopératoire et infections opportunistes après le premier mois. L'infection la plus fréquente pendant les 6 premiers mois est l'infection à cytomégalo virus qui nécessite un diagnostic et un traitement précoces.
- La première cause de mortalité des patients greffés est représentée par les maladies cardiovasculaires favorisées par de nombreux facteurs de risque qui sont surreprésentés dans la population des patients greffés : hypertension artérielle (60 à 80 %), dyslipidémie mixte (60 %) et diabète (10 à 20 %). Ces facteurs de risque doivent être pris en charge de façon optimisée afin de réduire le risque cardiovasculaire. De plus, leur présence réduit aussi de façon significative la survie des greffons.
- Certains cancers sont plus fréquents après transplantation d'organe et méritent des précautions et une surveillance particulières. Il s'agit des cancers cutanés spino- et basocellulaires (conseils de photoprotection ; traités par exérèse précoce et modulation de l'immunosuppression) et des lymphomes post-transplantation (deuxième cancer en termes de fréquence) qui ont des caractéristiques et une prise en charge spécifiques par rapport aux lymphomes du sujet immunocompétent.

Complications rénales

Pour les transplantations d'organes non rénaux, l'apparition de plus en plus fréquente d'une insuffisance rénale chez les patients greffés hépatiques, cardiaques ou pulmonaires devient une préoccupation quotidienne. L'incidence de l'insuffisance rénale chronique est évaluée à 18 % pour les transplantations hépatiques, 10 % pour les transplantations cardiaques et 16 % pour les transplantations pulmonaires, 5 ans après la greffe,⁴⁰ avec une augmentation de cette incidence au cours du temps. L'insuffisance rénale est multifactorielle : toxicité des anti-calcineurine principalement, néphropathies vasculaires chez des patients à risque (diabète, hypertension artérielle) ou atteinte rénale infraclinique préexistante aggravée par le traitement immunosuppresseur (glomérulonéphrite membranoproliférative secondaire au virus de l'hépatite C chez les patients transplantés du foie pour cirrhose postvirale, néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA chez les greffés du foie pour cirrhose éthylique, néphropathie diabétique chez les greffés du cœur pour cardiopathie ischémique...). Les conséquences de l'insuffisance rénale chronique sont majeures, puisque le risque de décès est multiplié par 4,5 chez les greffés en insuffisance rénale. La prévention repose sur l'utilisation de doses moindres d'anti-calcineurine dans les premières semaines après la greffe, voire lorsque cela est possible sur leur arrêt et leur remplacement par des inhibiteurs de m-tor.

Complications osseuses

Avec l'allongement de la survie des patients et des greffons après transplantation, des complications qui étaient négligées il y a quelques années deviennent pertinentes à l'heure actuelle.

La classique ostéonécrose aseptique des têtes fémorales, fréquente lors de l'utilisation courante de fortes doses

de corticoïdes, devient une complication moins fréquente. Elle se manifeste par des douleurs de hanche (ou de genou) de type mécanique, et se diagnostique sur l'IRM. Le traitement consiste en la mise en décharge, le forage de la tête fémorale et, au stade ultime de l'effondrement de la tête fémorale, par la mise en place d'une prothèse de hanche.

L'ostéoporose est actuellement la complication osseuse la plus fréquente. Les causes en sont multiples : corticothérapie, hyperparathyroïdie chez les patients transplantés rénaux, anti-calcineurine, ménopause... Le risque est fracturaire : fracture du col, tassements vertébraux, fissures osseuses, responsables de douleurs parfois invalidantes. La surveillance repose sur l'examen clinique, le bilan phosphocalcique et parathyroïdien et, dans certains cas, la mesure de la densitométrie osseuse. Le traitement est surtout préventif :⁴¹ arrêt du tabagisme, exercice physique quotidien, épargne en stéroïdes, apport vitaminocalcique. En cas d'ostéoporose avérée, un traitement par biphosphonates peut être proposé.

CONCLUSION

Une meilleure prise en charge initiale (réanimation, traitement anti-infectieux, nouveaux immunosuppresseurs) a permis d'améliorer la survie des patients transplantés d'organe la première année.

Cela a pour conséquence une modification du profil des complications après greffe et l'émergence de pathologies nouvelles.

De ce fait, les équipes de transplantation insistent sur la nécessité d'une surveillance attentive des patients transplantés et une prise en charge spécialisée et la plus précoce possible des rejets mais aussi des complications du traitement immunosuppresseur. ■

SUMMARY Transplant patient management

Management of transplant recipients consists in a good balance between an optimal graft function and the potential toxic effects of immunosuppressive drugs. Indeed, transplant patient monitoring has to be very meticulous and includes repetitive clinical, biological and morphological tests. Acute or chronic graft dysfunctions should be identified very soon in order to confirm diagnosis by pathologic analyses and to adapt the immunosuppressive treatment. On the other hand, the complications occurring in transplant patients have to be diagnosed promptly to start an optimal treatment without delay. The main complications are: infectious (conventional infections in the first month and opportunist infections thereafter [CMV, pneumocystosis, toxoplasmosis, aspergillosis...]); cardio-vascular because of numerous cardio-vascular risk factors occurring after transplantation: hypertension, hyperlipidemia, diabetes...; neoplastic with a major increase of lymphomas and cutaneous carcinomas incidences after transplantation. A good management of transplant recipient leads to a prompt treatment of the complications, an improvement in graft and patient' survivals and an increase in their quality of life.

Rev Prat 2007 ; 57 : 299-308

RÉSUMÉ Surveillance du patient transplanté

L'objectif de la surveillance du patient transplanté repose sur le maintien d'un équilibre entre la bonne fonction de son greffon et les effets potentiels du traitement immunosuppresseur. Le suivi des patients transplantés rénaux, pancréatiques, hépatiques, cardiaques et pulmonaires doit donc être rigoureux et comprendre des examens cliniques, biologiques et paracliniques répétés. La dysfonction aiguë ou chronique d'un greffon nécessite un dépistage précoce afin de confirmer le diagnostic par des analyses histologiques et d'adapter les traitements immunosuppresseurs. Le dépistage précoce concerne les différentes complications survenant chez les patients greffés afin de mettre en route une stratégie thérapeutique adéquate. Les principales complications qui menacent les patients transplantés sont de trois types : infectieuses (infections bactériennes conventionnelles plus fréquentes lors du premier mois après la greffe puis infections opportunistes [infection à cytomégalovirus, pneumocystose, toxoplasmose, aspergillose...]); cardiovasculaires, en raison de nombreux facteurs de risque cardiovasculaire présents, persistant ou se développant après transplantation (hypertension artérielle, hyperlipidémie mixte et diabète); néoplasiques, avec une augmentation de l'incidence des cancers cutanés et des lymphomes plus particulièrement. La surveillance optimale des patients greffés permet la prise en charge précoce de ces complications, l'amélioration de la durée de vie du patient transplanté, de la survie du greffon et enfin de la qualité de vie du patient.

RÉFÉRENCES

1. Nankivell BJ, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy: current concepts and future directions. *Transplantation* 2006;81:643-54.
2. Rubin RH. Infectious disease complications of renal transplantation. *Kidney Int* 1993;44:221-36.
3. Rubin RH. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2001;3:1-5.
4. Fishman JA. Prevention of infection caused by *Pneumocystis carinii* in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:1397-405.
5. Walker M, Zunt JR. Parasitic central nervous system infections in immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2005;40:1005-15.
6. Fungal infections. *Am J Transplant* 2004;4:110-34.
7. Singh N. Invasive aspergillosis in organ transplant recipients: new issues in epidemiologic characteristics, diagnosis, and management. *Med Mycol* 2005;43:S267-270.
8. Tan HH, Goh CL. Viral infections affecting the skin in organ transplant recipients: epidemiology and current management strategies. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:13-29.
9. Randhawa P, Brennan DC. BK virus infection in transplant recipients: an overview and update. *Am J Transplant* 2006;6:2000-5.
10. Raine AE. Hypertension and ischaemic heart disease in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:95-100.
11. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:S16-23.
12. Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 1988;84:985-92.
13. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2003;3: v178-85.
14. Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001;59: 732-7.
15. Hjeltnes J, Hartmann A. Risk for posttransplant diabetes mellitus with current immunosuppressive medications. *Am J Kidney Dis* 2000;35:562.
16. Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, et al. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation* 1998;65:380-4.
17. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1374-80.
18. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4:583-95.
19. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:648-54.
20. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:158-65.
21. Kobashigawa JA, Kasiske BL. Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 1997;63:331-8.
22. Sahadevan M, Kasiske BL. Hyperlipidemia in kidney disease: causes and consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:323-9.
23. Dimeny E, Fellstrom B. Metabolic abnormalities in renal transplant recipients. Risk factors and predictors of chronic graft dysfunction? *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:21-4.
24. Fernandez LA, Lehmann R, Luzi L, et al. The effects of maintenance doses of FK506 versus cyclosporin A on glucose and lipid metabolism after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1999;68:1532-41.
25. Krentz AJ, Cramb R, Dousset B, et al. Serum lipids and apolipoproteins in liver transplant recipients: a comparative study of cyclosporin A and FK 506. *J Lab Clin Med* 1994;124:381-5.
26. Ballantyne CM, el Masri B, Morrisett JD, Torre-Amione G. Pathophysiology and treatment of lipid perturbation after cardiac transplantation. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:153-60.
27. Moore R, Hernandez D, Valentine H. Calcineurin inhibitors and post-transplant hyperlipidaemias. *Drug Saf* 2001;24:755-66.
28. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the managing dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;4:13-53.
29. Ducloux D, Motte G, Chailier B, Gibey R, Chalopin JM. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic, stable renal transplant recipients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:134-7.
30. Ducloux D, Motte G, Massy ZA. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor after renal transplantation. *Ann Transplant* 2001;6:40-2.
31. Ghanem H, van den Dorpel MA, Weimar W, Man in TVAJ, El-Kannishy MH, Jansen H. Increased low density lipoprotein oxidation in stable kidney transplant recipients. *Kidney Int* 1996;49:488-93.
32. Grace AA, Barradas MA, Mikhailidis DP, et al. Cyclosporine A enhances platelet aggregation. *Kidney Int* 1987;32:889-95.
33. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. The coagulo-lytic system and endothelial function in cyclosporine-treated kidney allograft recipients. *Transplantation* 1996;62:828-30.
34. Patrassi GM, Sartori MT, Livi U, et al. Impairment of fibrinolytic potential in long-term steroid treatment after heart transplantation. *Transplantation* 1997;64:1610-4.
35. Euvrard S, Kinitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-91.
36. Lebbe C. Infection par HHV-8 en transplantation rénale. *Nephrologie* 2001;22:313-5.
37. Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, Bohlen E, Abbott K. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. *Transplantation* 2005;80:1233-43.
38. Caillard S, Lelong C, Pessione F, Moulin B. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: report of 230 cases from the French Registry. *Am J Transplant* 2006;6:2735-42.
39. Caillard S, Pencieach E, Braun L, et al. Simultaneous development of lymphoma in recipients of renal transplants from a single donor: donor origin confirmed by human leukocyte antigen staining and microsatellite analysis. *Transplantation* 2005;79:79-84.
40. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-40.
41. Palmer SC, Strippoli GF, McGregor DO. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2005;45:638-49.
42. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004;4:905-13.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.